

Sultamicillin tosilate の一般薬理作用

石河 醇一・宗蓮 司朗・杉山 美保・鈴木 真・大槻 勲夫
台糖ファイザー株式会社 新薬開発センター 薬理研究所

Sultamicillin tosilate (SBTPC) の一般薬理作用を検討し、以下の成績を得た。

1. SBTPC 1000, 2000mg/kg をマウスに経口投与した場合、2000mg/kg で軽度な自発運動の抑制がみられた以外、協調運動、懸垂能に影響はみられず、抗痙攣作用、鎮痛作用、hexobarbital 睡眠延長作用も認められなかった。また、ラット体温に対しても、2000mg/kg の経口投与で影響はみられなかった。
2. SBTPC 1000, 2000mg/kg の経口投与はマウス瞳孔径、ラット胃液分泌に対し、影響を及ぼさなかったが、マウス小腸輸送能に対しては2000mg/kg で軽度な抑制を示した。
ネコ瞬膜に対しては、10, 30mg/kg の静脈内投与で影響を認めなかった。
3. 無麻酔ラットの血圧、心拍数に対し、SBTPC 1000, 2000mg/kg の経口投与は影響を及ぼさなかった。麻酔イヌでは、SBTPC 10mg/kg の静脈内投与は呼吸、血圧、心電図に影響を示さなかった。30mg/kg で呼吸数の増加、血圧下降がみられたが、いずれも軽度でかつ一過性的変化であった。モルモット摘出心房の収縮力及び拍動数に対し、SBTPC 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml は影響を及ぼさなかった。
4. SBTPC は 10^{-4} g/ml の高濃度で、ウサギ摘出腸管の自動運動抑制とモルモット摘出回腸での鎮痙作用を示した。ラット摘出子宮自動運動に対する影響はみられなかった。
5. 生理食塩液負荷ラットにおいて、SBTPC 1000, 2000mg/kg の経口投与は尿量及び尿中電解質排泄に影響を及ぼさなかった。

Sultamicillin tosilate (以下 SBTPC と略す) は、米国 Pfizer 社で開発された経口半合成 β -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤 sulbactam (SBT) をエステル結合し、トシル塩としたものである。

SBTPC は経口投与すると腸管から吸収され、速やかに esterase により当量の sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) に解離し、血中濃度は経口投与約 1 時間後にピークに達し、それぞれを単独で経口投与した場合よりも高い血中濃度が得られる、いわゆる "mutual pro-drug" である。

今回、我々は SBTPC について一般薬理試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 実験材料

1. 使用薬物

SBTPC は水に溶けにくいので、経口投与の場合は 0.3% sodium carboxymethyl cellulose 水溶液に懸濁して投与した。

静脈内投与の場合は、10% polyethylene glycol-400 生理食塩液に溶解して投与した。

In vitro の実験では 8.5% dimethyl sulfoxide (D

MSO) 水溶液に溶解し、液槽内に適用した (液槽内 pH = 7.4)。これらの実験では、あらかじめ溶媒単独では影響がみられないことを確認した。

なお、投与用量はトシル塩としての重量で表わした。

2. 使用動物

実験には、ICR 系マウス (雄, 体重 18~29g), Sprague-Dawley 系ラット (雌雄, 180~300g), Hartley 系モルモット (雄, 500~800g), 日本白色種ウサギ (雄, 2~3 kg), ネコ (雌雄, 3~4 kg) 及び雑種イヌ (雌雄, 7~12kg) を用いた。

1 群の動物数は、原則としてマウス、ラット共に 10 匹とし、ネコ、イヌ等についてはそれぞれの実験方法の項に記載した。

II. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量

マウスに被検薬を経口投与し、投与 2 時間後までの自発運動量を回転運動量計 (岸本製) を用いて測定した。

2) 協調運動 (回転棒試験)

Dunham & Miya¹⁾ の方法によった。マウスに被検薬

を経口投与し、4時間後まで1時間毎に試験を行い、2分以内にマウスが回転棒より落下すれば協調運動に障害ありとした。

3) 懸垂試験

Courvoisier²⁾の方法に準じた。マウスの両前肢を床から23cmの高さに張った針金(直径1mm)にかけ、5秒以内に後肢を針金にかけられないものを筋弛緩作用ありとした。被検薬経口投与4時間後まで1時間毎に試験を行った。

4) 抗痙攣作用

マウスに被検薬を経口投与し、1時間後に a) 電撃ショック(角膜電極, 50mA, 0.2秒), b) strychnine (1.5 mg/kg, 皮下), c) pentetrazol (100mg/kg, 腹腔)により誘発される強直性伸展痙攣に対する防禦効果の有無を調べた。

5) 鎮痛作用

マウスに0.7%酢酸溶液0.1ml/10gを腹腔内投与し、10分後より20分後までの10分間の writhing の回数を測定した。被検薬は酢酸投与1時間前に経口投与した。

6) 睡眠延長作用

マウスに被検薬を経口投与し、1時間後に hexobarbital 100mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の消失時間を測定した。

7) 体温

ラットの直腸温をサーミスター検温計(夏目製, NS-3P)を用いて、被検薬経口投与4時間後まで1時間毎に測定した。

2. 呼吸、循環系に対する作用

1) 無麻酔ラットの血圧、心拍数

エーテル麻酔下に血圧測定のためのポリエチレンカニューレ(PE20)を大腿動脈より腹大動脈内に挿入した。カニューレの他端は背部皮下を通して、首の皮膚に固定した。血圧は圧 transducer(日本光電製, TP-101T)を介し、心拍数は心拍計(日本光電製, AT-601G)を用いて連続的に測定した。

被検薬は麻酔回復後3時間以上経過し、血圧が安定した時点で経口投与した。

2) 麻酔イヌの呼吸、血圧、心電図

イヌ5匹を雌雄の別なく用いた。Pentobarbital (30 mg/kg, 静注)で麻酔し、常法により呼吸は呼吸流量計(日本光電製, MPF-1T)により、血圧は右大腿動脈に挿入した動脈カニューレを介して電気血圧計(日本光電製, MP-4T)により、心拍数は cardiograph(日本光電製, RT-2)により測定した。心電図は多素子心

電計(日本光電製, MC-35)を用い、標準肢誘導(I, II, III)により記録した。被検薬は左大腿静脈に挿入した静脈カニューレを介して注入した。

3) 摘出心房

モルモット6匹を用い、常法により摘出右心房標本を作製した。右心房標本は15mlの液槽に懸垂し、1gの張力のもとにその収縮力並びに拍動数を force displacement transducer(日本光電製, SB-1T)を介して、polygraph に記録した。栄養液は Krebs-Henseleit 液を用い、O₂ 95%, CO₂ 5%の混合ガスを絶えず通気し、液温は30±0.5°Cに保った。

3. 自律神経系に対する作用

1) ネコ瞬膜

α -Chloralose (75mg/kg, 静注)により麻酔したネコ3匹を用い、左瞬膜の収縮を force displacement transducer を介し、polygraph に記録した。瞬膜の収縮を惹起させるため、左頸部交感神経節前線維の切断末梢端を流動パラフィンプール中にて双極白金電極を用い、10秒間矩形波電気刺激(20Hz, 1 msec, supramaximal voltage)した。被検薬は右大腿静脈に挿入したカニューレより注入した。

2) 瞳孔径

マウスの瞳孔径を双眼実体顕微鏡を用いて被検薬経口投与4時間後まで1時間毎に計測した。

4. 消化器系に対する作用

1) 小腸輸送能

18時間絶食したマウスに被検薬物を経口投与し、1時間後に5%活性炭末の10%アラビアゴム液を0.2ml/10g経口投与した。その30分後に小腸を摘出し、炭末の小腸内移動率を測定した。

2) 胃液分泌

ラットを24時間絶食後、Shay³⁾の方法に従い、胃幽门部を結紮した。4時間後、エーテル麻酔下に開腹し、胃を摘出し、常法により胃液量及び酸度を測定した。被検薬は幽門結紮直後に十二指腸内に投与した。

5. 平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸

i) 自動運動

ウサギ回腸を常法に従い摘出し、15mlの液槽に懸垂し、腸管の自動運動を force displacement transducer を介して polygraph に記録した。栄養液としては Tyrode 液(O₂ 95%, CO₂ 5%混合ガス通気, 37°C)を用いた。

ii) Acetylcholine, histamine 及び serotonin 収縮

に対する作用

モルモット回腸を常法に従い摘出し、前項 i) と同様な方法で腸管収縮を記録した。栄養液としては Tyrode 液 (O_2 95%, CO_2 5% 混合ガス通気, 27°C) を用いた。被検薬を液槽に適用 3 分後に acetylcholine (2×10^{-7} g/ml), histamine (2.5×10^{-6} g/ml) 又は serotonin (1.5×10^{-6} g/ml) を加え、被検薬による収縮抑制率を求めた。

2) 摘出子宮

非妊娠ラット及び妊娠ラット (妊娠 7 日目) を用いた。常法に従い、子宮角を 15ml の液槽に懸垂し、自動運動を前項 5-1) と同様の方法で記録した。栄養液としては Locke-Ringer 液 (O_2 95%, CO_2 5% 混合ガス通気, 37°C) を用いた。

6. 尿量及び尿中電解質排泄に対する作用

実験前 16 時間絶食したラットに生理食塩液 (2.5ml/100g) に懸濁した被検薬を胃ゾンデにより経口投与した。投与 5 時間後までの尿量を測定し、尿中 Na^+ , K^+ は炎光度計 (日立製, 205 型) により、 Cl^- はクロライドメーター (Evans 製) により定量した。

III. 実験成績

1. 中枢神経系に対する作用

結果をまとめて Table 1 に示した。

マウスの自発運動に対し、SBTPC は 1000mg/kg の経口投与で影響を及ぼさず、2000mg/kg で投与 2 時間後に約 15% の軽度な自発運動量の減少を示した。協調運動及び懸垂能に対しては、SBTPC は 1000, 2000mg/kg の経口投与で影響はなく、抗痙攣作用 (電撃, strychnine, pentetrazol 痙攣), 鎮痛作用及び hexobarbital 睡眠延長作用もみられなかった。また、ラット体温に対しても、SBTPC 1000, 2000mg/kg の経口投与は影響を

及ぼさなかった。

2. 呼吸, 循環系に対する作用

ラットの腹大動脈内に血圧測定用カニューレを植込み、無麻醉下で血圧を測定したところ、SBTPC 1000, 2000mg/kg は経口投与 4 時間後まで血圧に影響を及ぼさなかった。また、心拍数にも薬物による変化はみられなかった。

麻醉イヌの呼吸, 血圧, 心電図に対し、SBTPC の 10 mg/kg の静脈内投与はほとんど影響を及ぼさなかった。30mg/kg の静脈内投与では、投与直後一過性の軽度な呼吸数増加, 血圧の下降傾向 (5~15mmHg) がみられた。これらの変化は投与 5~10 分後には投与前値に戻った。心拍数にはほとんど変化なく、心電図波形にも特記すべき影響はみられなかった。

モルモット摘出心房の拍動数及び収縮力に対し、SBTPC 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml は影響を及ぼさなかった。

3. 自律神経系に対する作用

麻醉ネコの頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞳孔収縮に対し、SBTPC 10, 30mg/kg の静脈内投与で影響は認められなかった。

マウスの瞳孔径に対しても、SBTPC 1000, 2000mg/kg の経口投与は影響を及ぼさなかった。

4. 消化器系に対する作用

マウス小腸の炭末輸送に対し、SBTPC 1000mg/kg の経口投与は影響を及ぼさず、2000mg/kg で軽度な抑制 (約 37%) が認められた (Fig. 1)。

ラットに SBTPC 1000, 2000mg/kg を経口投与しても胃液分泌に影響はみられなかった。

5. 平滑筋に対する作用

ウサギ摘出回腸の自動運動に対し、SBTPC 10^{-6} , 10^{-5}

Table 1 Effects of SBTPC on the central nervous system

Items	Animals	Dose (mg/kg, p. o.)	Results
Spontaneous motor activity	Mouse	1000	No effect
		2000	Slight decrease
Rota rod test	Mouse	1000, 2000	No effect
Traction test	Mouse	1000, 2000	No effect
Anticonvulsive effect (ECS, Strychnine, Pentetrazol)	Mouse	1000, 2000	No effect
Analgesic effect (Acetic acid writhing)	Mouse	1000, 2000	No effect
Hexobarbital sleeping time	Mouse	1000, 2000	No effect
Body temperature	Rat	1000, 2000	No effect

Fig. 1 Effect of SBTPC on gastrointestinal propulsion in mice
Ten mice were used for each dose level. *: Significant ($p < 0.05$)

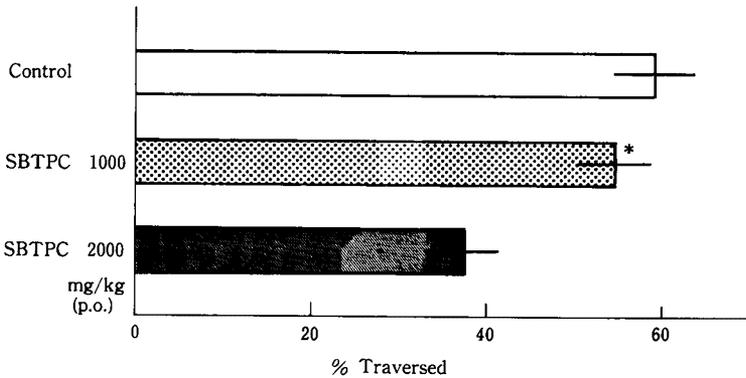
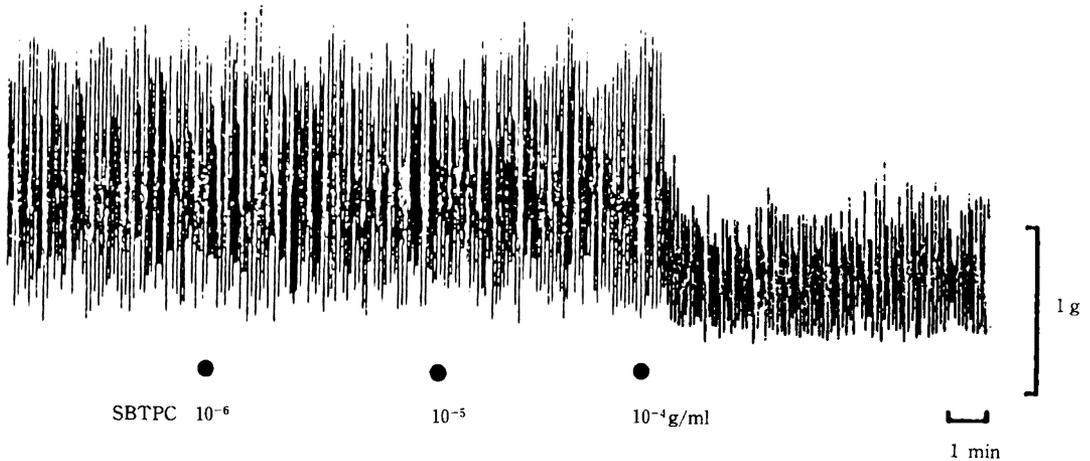


Fig. 2 Effect of SBTPC on spontaneous motility of isolated rabbit ileum



g/mlはほとんど影響を及ぼさず、 10^{-4} g/mlで自動運動の抑制が認められた (Fig. 2)。

Acetylcholine, histamine及びserotoninによるモルモット摘出回腸の収縮に対し、SBTPC 10^{-6} 、 10^{-5} g/mlは影響を及ぼさず、 10^{-4} g/mlでそれぞれ34, 17, 47%の抑制がみられた。

SBTPC 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mlは非妊娠および妊娠ラット子宮自動運動に対し、影響を及ぼさなかった。

6. 尿量及び尿中電解質排泄に対する作用

生理食塩液負荷ラットの尿量及び尿中電解質排泄に対し、SBTPC 1000, 2000mg/kgの経口投与は影響を及ぼさなかった。

IV. 総括及び結論

SBTPCは経口投与すると腸管から吸収され、生体内で速やかにABPC及びSBTに加水分解されて作用を発揮することが知られている (Englishら⁴⁾)。

ABPCについて荒谷ら^{5,6)}は、一般薬理作用の少ない安全性の高い薬物であると報告している。また、我々は、 β -lactamase阻害剤SBTが循環、自律神経、中枢神経系等に対し、特異的な薬理作用を示さないことを報告している (石河ら⁷⁾)。

マウスにSBTPC 1000, 2000mg/kgを経口投与したところ、2000mg/kgで自発運動量の軽度減少がみられた以外、協調運動、懸垂能に影響なく、鎮痛作用、抗痙攣作用、睡眠延長作用も認められなかった。また、ラット体温にも影響なく、SBTPCは中枢神経系に対し、特

異的な作用はないものと考えられる。

SBTPCの循環器系に対する作用を無麻酔ラットで調べたところ、1000, 2000mg/kgを経口投与しても血圧及び心拍数に影響を与えなかった。麻酔イヌにおいても、10mg/kgの静脈内投与で、呼吸、血圧、心電図に影響なく、30mg/kgで呼吸数の増加、血圧下降がみられたが、いずれも極めて軽度でかつ一過性のものであった。モルモット摘出心房に対しても、SBTPC 10^{-4} g/mlの濃度で影響は認められなかった。

自律神経系の実験として、ネコ瞬膜及びマウス瞳孔径に対する作用を調べたが、SBTPCには特記すべき作用は認められなかった。

各種摘出平滑筋標本において、SBTPCは 10^{-3} g/ml以下では認むべき作用はなく、 10^{-4} g/mlの高濃度でウサギ腸管自動運動の抑制およびモルモット回腸標本での軽度な鎮痙作用(抗 acetylcholine 作用、抗 histamine 作用、抗 serotonin 作用)がみられた。ラット子宮自動運動に対しては、SBTPCは特記すべき影響を及ぼさなかった。

消化器系において、SBTPCは2000mg/kgの経口投与でマウス小腸輸送能の軽度抑制を示したが、ラット胃液分泌に対して影響はみられなかった。

この他、生理食塩液負荷ラットにおける尿量及び尿中電解質排泄に対する作用も認められなかった。

今回の実験でわずかに認められた作用はSBTPCの大量投与または非生理学的な高濃度を適用した場合の直接的な影響であり、生体内で解離したSBTまたはABPCのいずれによるものでもないと考えられる。

以上より、SBTPCは経口投与された場合、特異的な一般薬理作用の発現はなく、臨床用量(1日常用量、22.5mg/kg)からみて、安全性の高い薬物と考えられる。

文 献

- 1) DUNHAM, H. W. & T. S. MIYA : A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.* 46 : 208~209, 1957
- 2) COURVOISIER, S. ; R. DUCROT & L. LULOU : Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. "Psychotropic Drugs" ed by S. Garattini and Ghetti, V., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp. 373, 1957
- 3) SHAY, H. ; S. A. KOMAROV, S. S. FELS, D. MERANZE, M. GRUENSTEIN & H. SIPLET : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5 : 43~61, 1945
- 4) ENGLISH, A. R. ; GIRARD, D. & S. L. HASKELL : Pharmacokinetics of sultamicillin in mice, rats and dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 599~602, 1984
- 5) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 谷口昭夫 : 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第1報 末梢作用. *J. Antibiotics, Ser. B16* : 33~39, 1963
- 6) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 宗像寿子, 檜井秀夫 : 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第2報 中枢作用. *J. Antibiotics, Ser. B16* : 40~44, 1963
- 7) 石河醇一, 宗蓮司朗, 大槻勲夫 : Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の一般薬理作用. *Chemotherapy* 32 (S-4) : 116~120, 1984

GENERAL PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SULTAMICILLIN TOSILATE

JUN-ICHI ISHIKO, SHIRO MUNEHASU, MIHO SUGIYAMA,
MAKOTO SUZUKI and ISAO OHTSUKI

Nagoya Pharmacology Laboratory,
New Product Research Center, Pfizer Taito, Co., Ltd.

General pharmacological properties of sultamicillin tosilate (SBTPC) were examined.

1. When mice or rats were orally treated with SBTPC at doses up to 2000 mg/kg, there were no significant effects on motor coordination, grip strength, electroshock-induced convulsion, nociceptive response, pupil size, or gastric secretion (Shay rats). Only slight reductions of spontaneous motor activity and gastrointestinal propulsion were observed in mice.
2. In anesthetized dogs, slight and transient increases in respiratory rate and decreases in blood pressure were noted after intravenous injection of SBTPC at 30 mg/kg. On the other hand, no significant influences on blood pressure and heart rate were found in conscious rats treated orally with SBTPC at 1000 or 2000 mg/kg. There were no effects of SBTPC (10^{-6} – 10^{-4} g/ml) on atrial rate or contractile force of isolated guinea pig atria. No effects on nictitating membrane contraction were noted in anesthetized cats at intravenous doses of 30 mg/kg.
3. No significant effects of SBTPC were found in isolated smooth muscle preparations, except for slight decreases in spontaneous motility of isolated rabbit ileum and spasmolytic effects in isolated guinea pig ileum at a high concentration of 10^{-4} g/ml.
4. In saline loaded-rats, no significant influences on urine volume or urinary electrolytes excretion were noted with SBTPC at oral doses of 1000 or 2000 mg/kg.